



Szegedi Tudományegyetem  
Gyógyszerésztudományi Kar  
Gyógyszertechnológiai Intézet

Ph.D értekezés tézisei

## **A SZÉLES KÖRŰEN HASZNÁLT ETILCELLULÓZ POLIMER FILM- ÉS MÁTRIXKÉPZŐ TULAJDONSÁGÁNAK VIZSGÁLATA**

**Hegyesi Diána**

Témavezető:  
ifj. Dr. habil. Regdon Géza

Szeged

2016

Szegedi Tudományegyetem  
Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Gyógyszertechnológia Program  
Programvezető: Prof. Dr. habil. Révész Piroska, MTA doktor

Gyógyszertechnológiai Intézet  
Témavezető: ifj. Dr. habil. Regdon Géza, PhD

**Hegyesi Diána**

## **A SZÉLES KÖRŰEN HASZNÁLT ETILCELLULÓZ POLIMER FILM- ÉS MÁTRIXKÉPZŐ TULAJDONSÁGÁNAK VIZSGÁLATA**

### **Szigorlati Bizottság:**

**Elnök:** *Prof. Dr. Erős István DSc, SZTE Gyógyszertechnológiai Intézet*

**Tagok:** *Dr. Vecsernyés Miklós PhD, DE Gyógyszertechnológiai Intézet*  
*Dr. Zupkó István PhD, SZTE Gyógyszerhatástani és*  
*Biofarmáciai Intézet*

### **Bíráló Bizottság:**

**Elnök:** *Prof. Dr. Báthori Mária DSc, SZTE Farmakognózi Intézet*

**Opponensek:** *Dr. Antal István PhD, SE Gyógyszerészeti Intézet*  
*Dr. Bácskay Ildikó PhD, DE Gyógyszertechnológiai Intézet*

**Tagok:** *Dr. Szakonyi Zsolt PhD, SZTE Gyógyszerkémiai Intézet,*  
*Dr. Rédei Dóra PhD, SZTE Farmakognózi Intézet*

Szeged

2016

## 1. BEVEZETÉS

A biofarmácia és a technológia folyamatos fejlődésével lehetőség nyílik programozott kioldódású orális terápiás rendszerek előállítására, ezáltal szabályozva a hatóanyag leadásának sebességét, helyét, vagy időtartamát. Ezek alapján beszélhetünk módosított (nyújtott, késleltetett, szakaszos) hatóanyag leadásról, mely a bevonatokkal szemben fokozott elvárásokat támaszt. E rohamos fejlődés hozta létre a bevonatok bővülő körének a megjelenését.

Napjainkban több módszer is rendelkezésre áll, melyek megvalósításával módosított hatóanyagleadást érhetünk el. A legáltalánosabb módszer ezen gyógyszerforma előállítására, a filmbevonás; a másik lehetséges módszer multipartikuláris gyógyszerforma kialakítása. A multipartikuláris gyógyszerformák több kisebb egységet rejtenek magukban. Az adagolási formán belül, a sok kisméretű egység jelenléte számos előnyös technológiai, fiziológiai és terápiás sajátosságot jelent a multipartikuláris- „többszörös” készítménynek az ún. „egységesség” gyógyszerformákkal szemben. Jobban eloszlanak a gasztrointesztinális rendszerben, ezáltal kevesebb mellékhatással rendelkeznek.

## 2. CÉLKITŰZÉS

A munkánk két részre osztható, melyekben a széles körben használt etilcellulóz (EC) polimert vizsgáljuk, mint film- és mátrixképző segédanyagot.

*Az első részben*, kétféle lánchosszúságú és molekulatömegű etilcellulóz (Ethocel Standard Premium 10<sup>®</sup>, Ethocel Standard Premium 45<sup>®</sup>, Colorcon Ltd) - mint filmképző anyag, ill. a belőle előállított szabad filmek preformulációs vizsgálatainak elvégzése volt a cél. A szabad filmek vizsgálatainak nagy szerepe van a bevonatos készítmények preformulációs vizsgálatai során, hiszen információt kaphatunk a bevonat korpuszon való megtapadására vonatkozóan. Különösen fontos az alkalmazott lágyító koncentrációjának hatása a film tulajdonságaira, ill. a tárolási idő fizikai-kémiai tulajdonságokat befolyásoló szerepének ismerete. Az alkalmazott polimer lánchossza és a lágyítóként használt trietil-citrát (TEC) koncentrációja befolyásolja az EC filmek szerkezetének termikus stabilitását. A tárolási idő befolyásoló szerepét TG-MS vizsgálatokkal detektáltuk. A szabad filmek felületi sajátosságai és a különböző lágyító koncentrációjú filmek szerkezete közti összefüggés vizsgálata során a valódi mikrostruktúra- és a beépült lágyító mennyiségének meghatározása FT-IR spektroszkópiás módszerrel történt. A TEC megoszlása a polimerszálak közt azért fontos, mert magyarázhatjuk vele a filmek mechanikai tulajdonságait. Ez pozitron-annihilációs élettartam spektroszkópia (PALS)

segítségével történt, a mechanikai tulajdonságok vizsgálata pedig szilárdág vizsgáló berendezéssel. Az így kapott adatok ismeretében a megfelelő bevonat kialakításához szükséges összetétel optimalizálását tűztem ki célul.

A **második részben**, az etilcellulóz mátrixképző hatását vizsgáltuk. Leggyakrabban a mikrokristályos cellulózt (MCC) használják mátrixképző segédanyagként mátrixpelletek kifejlesztése céljából. Számos különbség van a két segédanyag (MCC és EC) között, ezért érdekes megvizsgálni az EC alkalmazhatóságát. A mikrokristályos cellulóz reológiaiilag a plasztikus anyagok csoportjába tartozik, míg az etilcellulóz elasztikus tulajdonságokkal rendelkezik. Alkalmazásuk esetén a hatóanyag felszabadulás sebessége is eltérő lehet belőlük, hiszen amíg a MCC kanóchatása révén bevezeti a vizet a mátrix belsejébe, így gyorsabb hatóanyag felszabadulást eredményez, addig az EC hidrofób mátrixot alakít ki, amely lassabb hatóanyag liberációt biztosít.

A pelleteket extrúziós és szferonizálós módszerrel, kétszigés extruderrel készítettük. Két különböző hatóanyagot tartalmazó pelletet állítottunk elő: enalapril-maleát és hidroklorotiazid felhasználásával. A két hatóanyag eltérő fizikai tulajdonságokkal rendelkezik (BCS osztály, oldhatóság, részecskeméret), s kombinációjukkal érjük el a monolitikus mátrixpelleteket tartalmazó kapszula gyógyszerformát.

Megvizsgáltuk az előállított pelletek tulajdonságait, mint az oldalarány (AR) értéket, a 10% intervallum értéket, mechanikai tulajdonságukat, deformációjukat, s kioldódásukat kapszula gyógyszerformából.

### **3. ELSŐ RÉSZ**

#### **3.1. Felhasznált anyagok**

Ethocel Standard Premium 10<sup>®</sup> (EC10)-, és Ethocel Standard Premium 45<sup>®</sup> (EC45) (Colorcon Ltd., Dartford, England) védjegyzett nevű etilcellulóz polimerek filmképzőként való alkalmazhatóságát vizsgáltuk. Mivel a polimer vízben nem, csak szerves oldószerben oldódik, oldószerként 96%-os alkoholt használtunk. Lágyítóként trietil-citrátot alkalmaztunk.

#### **3.2. Szabad filmek előállítása**

10% polimert tartalmazó alkoholos oldatokat készítettem lágyító nélkül, illetve 1-3-5 % trietil-citrát koncentráció mellett. Ezeket az oldatokat teflon felületre vittem fel forgó üstben porlasztással. Előzetesen elvégeztem a minimális filmképződési hőmérséklet (MFT) meghatározását, és a porlasztás során a szárító levegő hőmérsékletét az MFT értéknek megfelelően szabályoztam. Az 1. táblázatban a különböző összetételű filmek MFT értékei

láthatóak. Az így elkészített szabad filmek vizsgálatait a friss filmen, illetve 1, 2 és 4 hét tárolási idő után (40°C/50RH%) végeztem.

1. táblázat: EC10 és EC45 filmek MFT értékei

		TEC koncentráció			
		0%	1%	3%	5%
<b>EC10 filmek</b>	<i>MFT</i> (°C )	26,1	20,7	20,3	17,7
<b>EC45 filmek</b>	<i>MFT</i> (°C )	24,4	13,1	16,8	18,8

Az eredményekből látszik, hogy a lágyító jelenléte minden esetben csökkenti az MFT értékét. Ha a lágyító koncentrációját növeljük, EC10 esetében az MFT érték fordított arányosan csökken, EC45 esetén minimum-görbe mentén mozog.

### 3.3. Eredmények

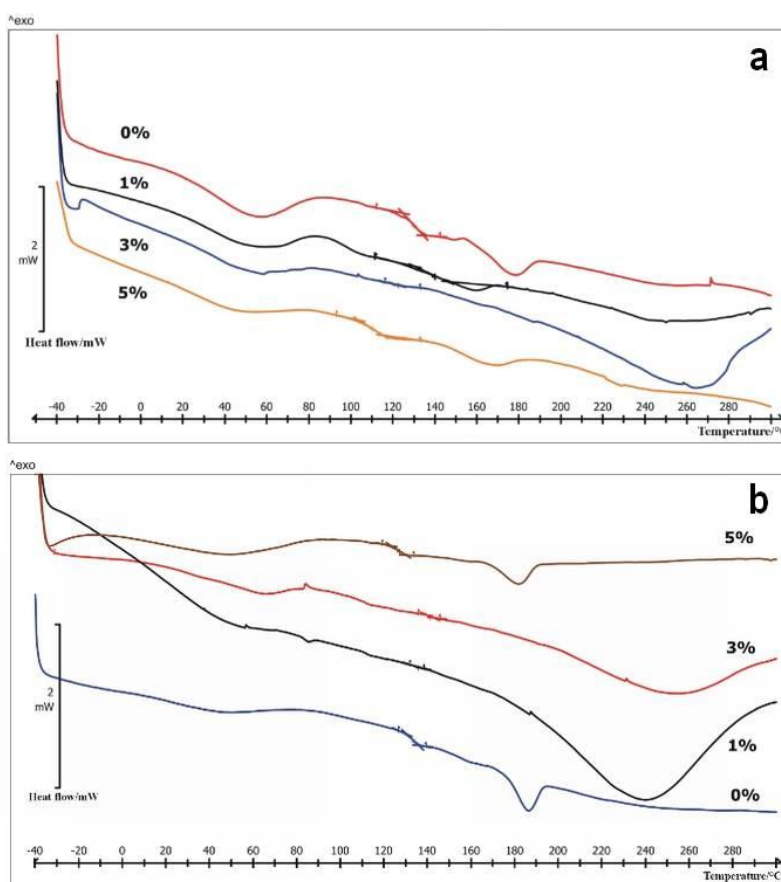
#### 3.3.1. Termoanalízis

Ahhoz, hogy megfelelő filmszerkezettel rendelkező filmeket hozzunk létre, fontos ismernünk az üvegesedési hőmérséklet ( $T_g$ ) értékeket, amelyet differenciál szkenning kalorimetriás (DSC) készülékkel határoztunk meg. Az alkalmazott lágyító koncentrációja a filmszerkezetet és ( $T_g$ ) értéket is nagyban befolyásolja, ezáltal ennek szerepét különösen fontos vizsgálnunk. A numerikus eredmények a 2. táblázatban találhatók.

2. táblázat: ( $T_g$ ) érték változása EC10 és EC45 filmek esetében a lágyító koncentrációjának függvényében

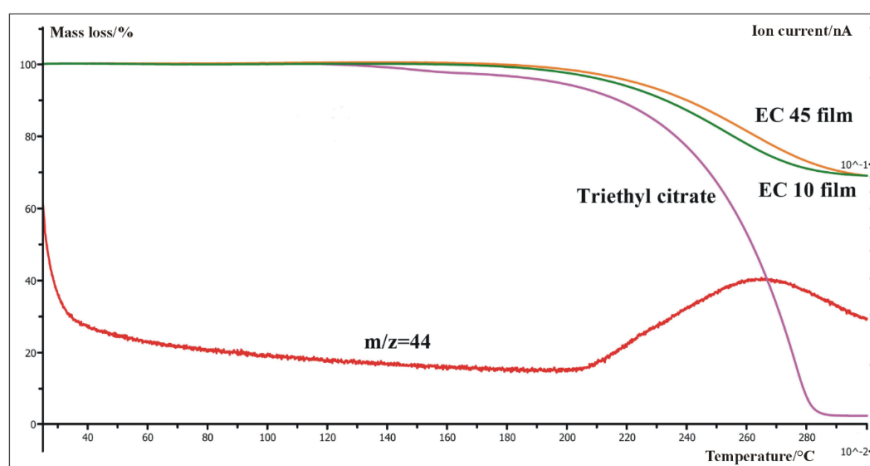
		TEC koncentráció			
		0%	1%	3%	5%
<b>EC10</b>	Üvegesedési hőmérséklet ( $T_g$ )/°C SD	126,4 (±2,22)	126,9 (±2,74)	118,6 (±7,89)	105,1 (±8,95)
<b>EC45</b>	Üvegesedési hőmérséklet ( $T_g$ )/°C SD	133,4 (± 0,56)	135,9 (± 0,23)	141,5 (± 0,43)	128,7 (± 0,91)

Az 1. ábrán a különböző mennyiségű trietil-citrátot tartalmazó EC10 friss filmek (1a) és EC45 friss filmek (1b) DSC görbéi láthatók. A görbén feltüntettem az üvegesedési átmeneteket, s jól látszik, hogy EC10 esetén a lágyító koncentrációjának növelésével a  $T_g$  értéke csökken. Az adatokból megállapítható, hogy 3% ill. 5% lágyító egyértelműen csökkenti a  $T_g$  értékét friss filmekben. Hasonló csökkenést tapasztaltunk az EC45-ös friss filmek esetében is. Megállapítottuk, hogy a rövidebb-láncú EC10 polimerből készített gyengébb szerkezetű filmek  $T_g$  értékei némileg kisebbek, mint a tömörebb szerkezettel rendelkező EC45 filmeké. Az EC45 filmek sokkal stabilabbak a tárolás alatt.



1. ábra: EC10 (a) és EC45 friss filmek DSC görbéi

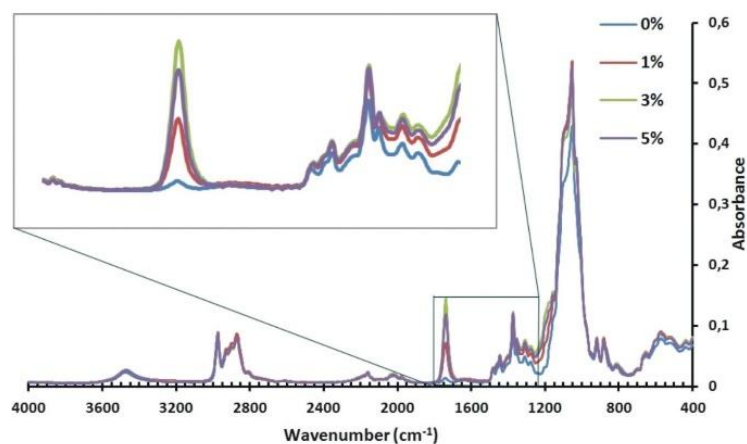
A 2. ábrán a trietil-citrát és az 5% lágyítót tartalmazó filmek termikus viselkedése látszik. A termogravimetriás (TG) görbékről leolvasható, hogy a trietil-citrát bomlása már 120 °C felett elkezdődik, s 200 °C felett intenzívebbé válik, de még 300 °C előtt az anyag teljes mértékben elbomlik. A görbék lefutása azt is látványosan igazolja, hogy a trietil-citrát beépül az etil-cellulóz film szerkezetébe, mivel a filmből való elbomlása csak később, kb. 180-200 °C körül indul meg.



2. ábra: 5% TEC-t tartalmazó EC10 és EC45 filmek TG görbéi és MS kiértékelése

### 3.3.2. Fizikai-kémiai tulajdonságok

A lágyító filmbe való beépülése annak nem csupán a termikus, hanem a felületi tulajdonságait is befolyásolja. A filmek szerkezetét és a lágyító beépülését FT-IR módszerrel igazoltuk (3. ábra). A filmek felülete lipofil karakterű.

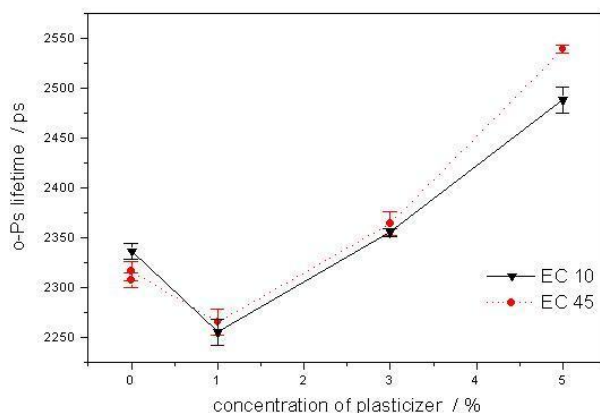


3. ábra: EC45 filmek FT-IR spektrumai

Az 1% lágyítót tartalmazó minta csúcsának intenzitása a legkisebb, ezt követi az 5 % lágyító, majd a legnagyobb csúcsot 3% lágyító koncentrációnál észleltünk. Ebből arra lehet következtetni, hogy 3% lágyító koncentráció mellett még beépül, azonban 5%-os mennyiségben már nem épül be teljesen a lágyító a film szerkezetébe.

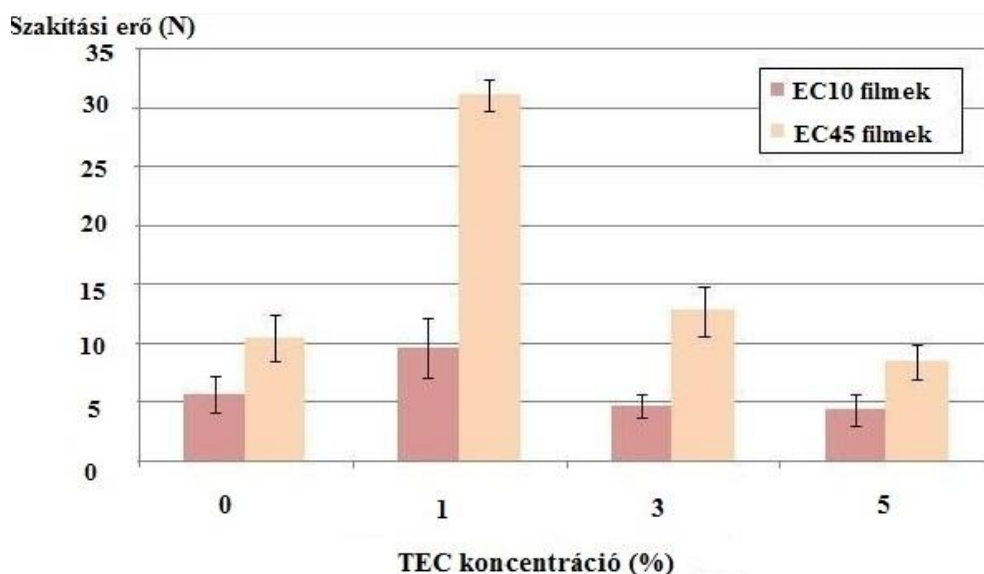
A PALS vizsgálatok alapján megállapítható, hogy a két különböző típusú Ethocel között nincs különbség, talán csak a legnagyobb lágyító koncentrációnál. A pozitronium ion élettartama

először 1% lágyító tartalomnál csökken, ami arra utal, hogy a lágyítószer molekulái beépülnek a polimer láncok közé csökkentve a Ps számára rendelkezésre álló helyet (4. ábra).



4. ábra: Pozitron életidő ábrázolása a koncentrációk függvényében

Ez összhangban van a szakítási szilárdság eredményeivel (5. ábra) is, ahol azt láthattuk, hogy az 1% lágyító háromszor nagyobb szakító szilárdságot jelent a lágyító nélküli filmhez képest, ami tehát a lágyító beépülésének köszönhető. Tehát a pozitron életidő csökkenése a szabadterfogatok méretének csökkenésével, s ezáltal a szilárdság növekedésével jár. A lágyítószer koncentrációjának növekedésével megváltozik a filmek szerkezete. Egyértelműen elkezd kialakulni a molekulák egy újfajta elrendeződése, ami a szabadterfogatok méretének növekedésével, s ezáltal a szilárdságuk csökkenésével jár.



5. ábra: EC10 és EC45 filmek szakítási szilárdsága



A filmképzéshez a lágyító ideális koncentrációja 1%, amely beépülve a filmszerkezetbe erős, mechanikailag ellenálló, stabil filmet képez. Ez az összetétel alkalmas diffúziós bevonat kialakítására, mellyel módosított hatóanyagleadást érhetünk el.

## 4. MÁSODIK RÉSZ

### 4.1. Felhasznált anyagok

Monolitikus mátrixpelletek előállítása volt a cél, két különböző fizikai-kémiai sajátságokkal rendelkező hatóanyag felhasználásával. Mátrixképzőként 30% mennyiségben használtam Ethocel 10 FP Premium® (Colorcon Ltd. Dartford. England) etilcellulózt, melynek elasztikus tulajdonságát 50%-os mennyiségben Avicel 101® mikrokristályos cellulózzal ellensúlyoztam. Az Avicel szerkezetformáló segédanyag, amely ezen kívül a nedves masszát megfelelő kohezív tulajdonságokkal látja el, megkönnyítve az extrúzió folyamatát. A pelletek 20%-ban tartalmazzák a hatóanyagokat. Hatóanyagként a BCS III. osztályba tartozó, angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlók csoportjába tartozó vérnyomáscsökkentőt: az **enalapril-maleátot** (EM), és a BCS IV. osztályba tartozó diuretikumot: a **hidroklorotiazidot** (HCT) használtuk. A granuláló folyadék 1% TEC lágyítót tartalmazó, alkoholos-vizes oldat volt. Ezen arányok felállítását számos előkísérleti munka előzte meg.

### 4.2. Faktoriális kísérleti terv

A minták előállítása során kombinált kísérleti tervet állítottunk fel. Három faktor hatását – a szferonizálási időt ( $x_1$ ), a folyadékadagolás sebességét ( $x_2$ ) és a szferonizálás sebességét ( $x_3$ ) vizsgáltuk, hogy miként befolyásolják a pelletek tulajdonságait. Két faktort, a szferonizálási sebességet és a folyadékadagolás sebességét 3 szinten, míg a szferonizálási időt 2 szinten határoztuk meg.

3. táblázat: A kísérleti terv

FAKTOROK	(-) szint	(0) szint	(+) szint
$x_1$	2,5 min	-	10 min
$x_2$ (EM)	25 g/min	27 g/min	29 g/min
$x_2$ (HCT)	26,3 g/min	28,5 g/min	30,7 g/min
$x_3$	1000 rpm	1250 rpm	1500 rpm

### **4.3. A pelletek előállítása**

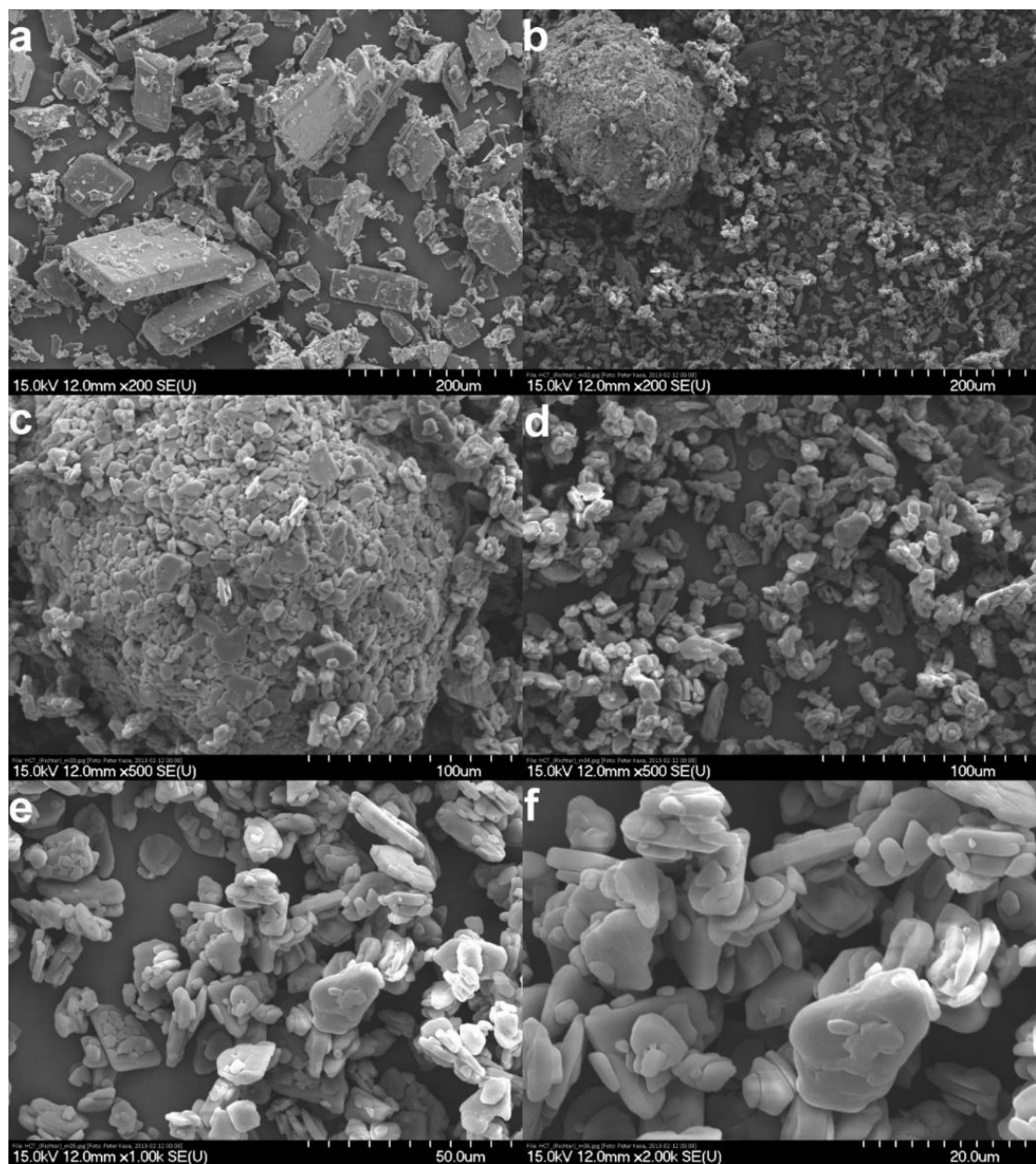
Sarzsonként 1500 g poranyaggal dolgoztunk, ennek homogenizálása Bohle-Mischer (LM40, Bohle, Ennigerloh, Germany) keverőben történt 10 percig, 25 rpm fordulatszámon. Ezután a homogén porkeverék a kétcsigás extruder (Mikro 27GL-28D, Leistritz, Nuremberg, Germany) gravitációs poradagolójába (B: KT 20, K-Tron Soder, Lenzhard, Switzerland) került. A két csiga egymással megegyező irányban forog, s egymással 90°-os szöget zárnak be. A nedves masszát az extruder végében elhelyezkedő 23 lyukból álló tárcsán préseltük át. A folyadékadagolás sebességének beállítása pedig a kísérleti terv szerint történt. A sarzsonként keletkező extrudátumokat összegyűjtöttük, és a kísérleti terv alapján szferonizáltuk (Caleva 120, Sturminster Newton, UK). A partikulumokat végül fluid szárítóberendezésben szárítottuk 20 percig, 60°C-on.

### **4.4. Eredmények**

#### **4.4.1. A hatóanyagok jellemzése**

A két hatóanyag habitusvizsgálata során megállapítottuk, hogy mindkét hatóanyag táblás kristályokból áll (6. ábra), a részecske eloszlásuk heterodiszperz (4. táblázat). A legfigyelemreméltóbb különbség a két hatóanyag között, a részecskeméret eltérése. Az EM kristályai csaknem tízszer nagyobbak, mint a HCT kristályok. További különbség, hogy míg az EM kristályok jól fejlettek, helyenként apró, szabálytalan szemcsék fedik (6a ábra), addig a HCT kristályok sarkai és élei lekerekítettek. A nagyítás növelésével megfigyelhető a kisebb kristályoknál bizonyos anizometriára való törekvés (6b ábra). A nagy aggregátum esetében pedig látható, hogy a kis kristályok nem fejlődtek ki rendesen. Összetapadva, önálló egységet képeznek a termékben. Ez különösen jól látszik az 500x-os nagyítású felvételen (6c ábra). Jellemző a nagyobb kristályok felületére tapadt kisebb kristályok jelenléte, ami a kristályok közötti erőteljes kölcsönhatásra (kohézió) utal (6d, e és f ábra).

A fenti vizsgálatok eredményeiből arra következtethetünk, hogy mivel, az oldhatóság kivételével, a hatóanyagok általános fizikai sajátságai nagyon hasonlóak, ezáltal mechanikai viselkedésük az extrúzió-szferonizáció során is hasonlóan alakul.



6. ábra: EM (a) és HCT elektronmikroszkópos képe 200x (b) 500x (aggregátum) (c) , 500x (d) és 2000x (f) nagyításon

4. táblázat: A hatóanyagok tulajdonságai

	<b>Enalapril-maleát</b>	<b>Hidroklorotiazid</b>
<b>Oldalarány (AR)</b>	1,866	1,829
<b>Kerekdedség</b>	0,595	0,63
<b>Átlagos Feret átmérő (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	67,4 ( $\pm 43,84$ )	5,57 ( $\pm 3,96$ )
<b>Vízoldékonyság (mg/ml)</b>	25	0,722

#### 4.4.2. A pelletek jellemzése

A pelletek definíciójuk szerint, szférikus, szabadon folyó, egyenletes felületű 0,5-1,5 mm méret tartományba eső, részecskék. Minden kísérleti beállítás mellett az átlagos Feret átmérő 1,00 és 1,5 mm közé esett. A rövidebb szferonizálási idő nagyobb részecskemérettel rendelkező szemcséket eredményezett. Ennek oka, hogy a szferonizálás során a szemcséknek nem volt elegendő idejük ahhoz, hogy kerekdeddéváljanak, helyette “piskóta” formájú részecskék keletkeztek, melyek nagyobb részecskemérettel rendelkeztek.

A 10% intervallum német kollegák által alkalmazott módszer. Ez az érték a részecskék méreteloszlásának jellemzésére szolgál, azon pellet frakciókat írja le %-os arányban, amelyek beleesnek az átlagos szemcseméret  $\pm 10\%$ -os intervallum tartományába. EM pelletek esetén ezen érték 50-94%, HCT esetén 52-97% közt mozgott.

#### 4.4.3. Faktoriális kísérletelemzés

A faktoriális kísérletelemzés elvégzésével összefüggéseket találtunk arra vonatkozóan, miként befolyásolják az oldalarány (AR) és a szilárdság értékét a kritikus paraméterek.

A különböző optimalizációs paraméterek válaszfelvétele az alábbi egyenlettel írható le:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_{22}x_2^2 + b_3x_3 + b_{33}x_3^2 + b_{12}x_1x_2 + b_{13}x_1x_3 + b_{23}x_2x_3 \quad (\text{Eq. 1.})$$

(ahol:  $x_1$ : szferonizálási idő,  $x_2$ : folyadékadagolás sebessége,  $x_3$ : szferonizálási sebesség)

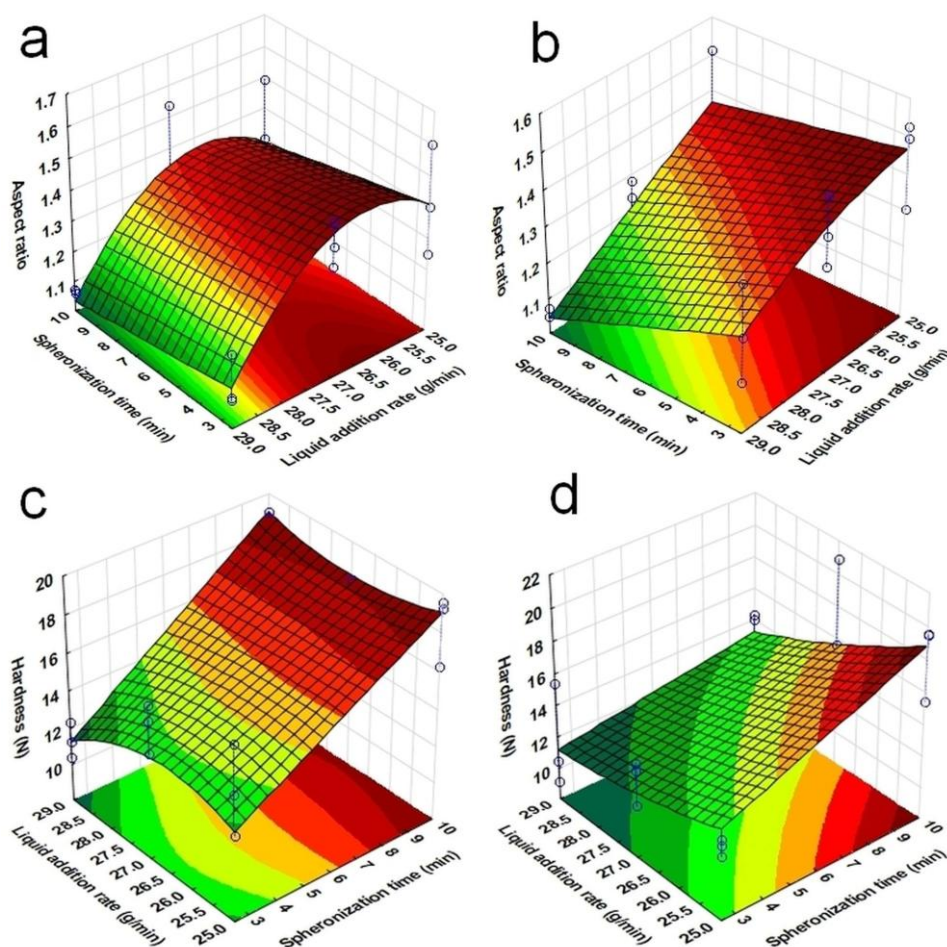
A regressziós koefficienseket és a statisztikai eredményeket az 5. táblázat foglalja össze, melyben a szignifikáns faktorok **vastagított** jelzéssel szerepelnek.

A statisztikai eredményekből látható, hogy mindhárom faktor szignifikáns hatással befolyásolja az AR értéket a 95%-os konfidencia intervallumon belül (CI) ( $p < 0,05$ ). Legnagyobb hatással a folyadékadagolás sebessége rendelkezik, míg legkisebb hatása a szferonizációs időnek van mindkét hatóanyag esetén.

Mindazonáltal lényeges különbség a két hatóanyag között, hogy a HCT pelletek AR értékei lineárisan csökkennek a folyadékadagolás sebességének növekedésével, míg EM pelletek nemlineáris függőséget mutatnak ezen faktorról szemben (7a és b ábra). A különbség magyarázatáért, a hatóanyagok különböző vízdékonysága szolgálhat, ami jelentősen befolyásolja a nedves masszán belül a víztartalom eloszlását.

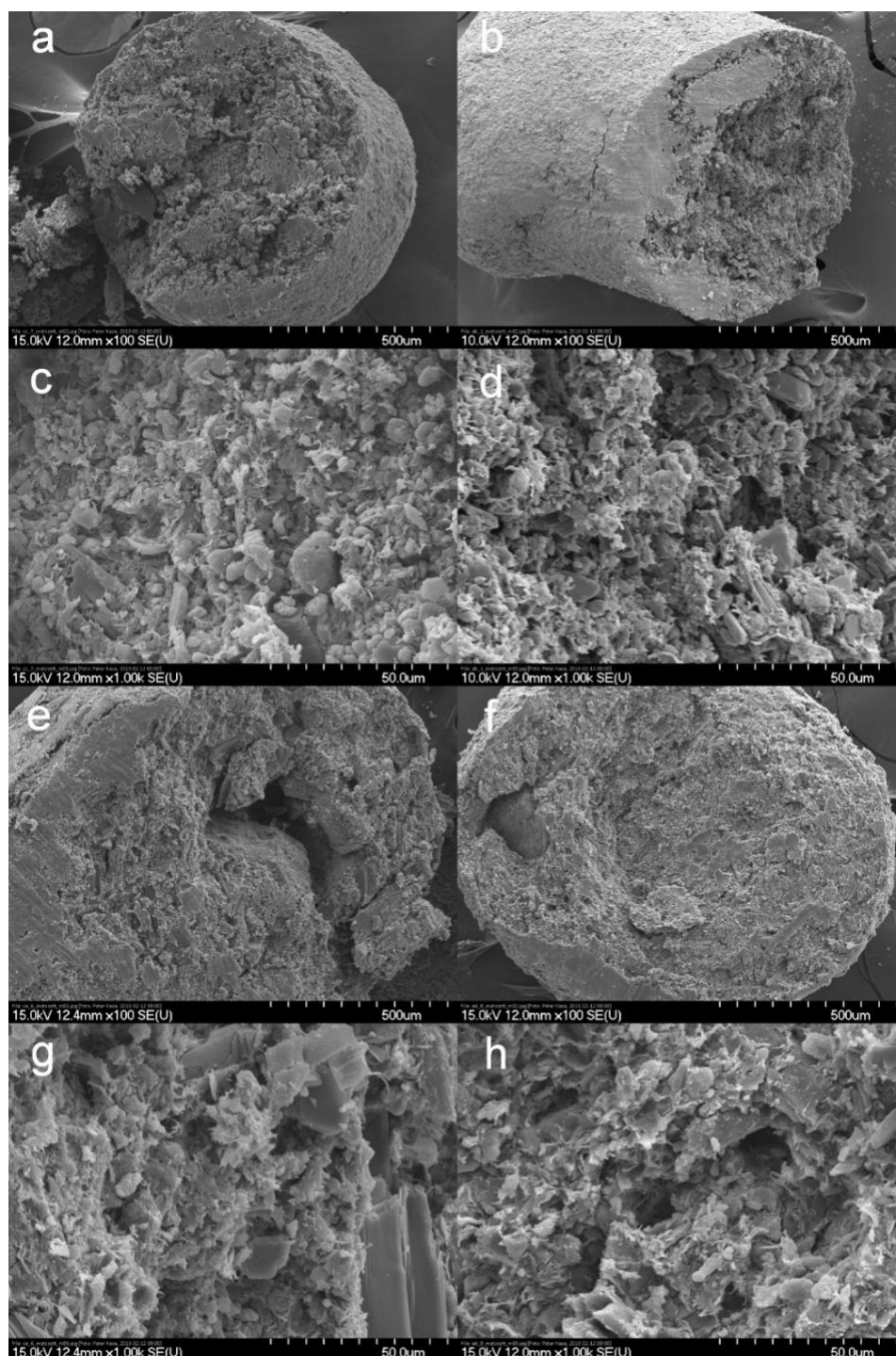
5. táblázat: Faktorok hatásai AR és szilárdság értékeire

	AR		Szilárdság	
	EM	HCT	EM	HCT
<b>R<sup>2</sup></b>	0,9215	0,9525	0,7070	0,7996
<b>MS Residual</b>	0,0047	0,0023	4,1575	3,6379
<b>b<sub>0</sub></b>	<b>1,283</b>	<b>1,285</b>	<b>15,515</b>	<b>14,370</b>
<b>b<sub>1</sub></b>	<b>-0,047</b>	<b>-0,080</b>	<b>1,764</b>	<b>2,002</b>
<b>b<sub>2</sub></b>	<b>-0,129</b>	<b>-0,117</b>	<b>-1,373</b>	-1,237
<b>b<sub>22</sub></b>	<b>0,071</b>	0,007	0,434	0,413
<b>b<sub>3</sub></b>	<b>-0,107</b>	<b>-0,099</b>	0,381	<b>1,561</b>
<b>b<sub>33</sub></b>	-0,004	0,005	0,104	-0,204
<b>b<sub>1</sub>b<sub>2</sub></b>	0,008	-0,031	0,398	-0,782
<b>b<sub>1</sub>b<sub>3</sub></b>	-0,014	0,014	0,623	-0,039
<b>b<sub>2</sub>b<sub>3</sub></b>	<b>0,069</b>	0,030	0,154	0,153



7. ábra: Válaszfelszínek az AR-re EM (a) és HCT (b) esetében és a szilárdságra EM (c) és HCT (d) esetében

A szerkezeti különbségek jól láthatóak a keresztmetszeti elektronmikroszkópos felvételeken (8. ábra). Habár kis nagyításnál a képek minden esetben tömör, szivacsos textúrát mutatnak, a szabálytalan alakú pelletek némileg nagyobb látszólagos porozitást mutatnak. A nagyítás növelése azonban felfedi a különbséget a szivacszerű EC-MCC mátrixok közt.



8. ábra: Különböző pelletek keresztmetszeti képeinek SEM felvételei /EM1 100x (a), HCT 1 100x (b), EM 1 1000x (c), HCT 1 1000x (d), EM 18 100x (e), HCT 18 100x (f), EM 18 1000x (g), HCT 18 1000x (h)/

A beágyazott EM kristályok felszíne sima, melyeket fibriform, fonalas, gyűrt MCC szemek vesznek körül, számos lekerekített EC részecske tapad hozzájuk, és ez tisztán látható az EM 1 ( $x_1, x_2, x_3 = -1$ ) pelleteken (8c ábra). Annak ellenére, hogy az aktív hatóanyag kristályok beágyazódása más módon történik, – ott ahol a lekerekített részecskék egységesebben oszlanak el a mátrixban –, a HCT 1 ( $x_1, x_2, x_3 = -1$ ) pelletek általános mátrixszerkezete hasonló, és a kerek EC részecskék itt is azonosíthatók. A különböző beágyazódási módszerek valószínűleg azért alakulnak ki, mert a kisebb kristályok a felülethez kisebb erővel kötődnek, mint a mátrixképző anyagok. A pelletek törési felszíne általában szilánkos, amely jelzi az erős kohéziót a részecskék között, azonban számos szálás szakadás jön létre törési folyamat alatt az EC részecskék közti elasztikus deformáció során, melyet a szferonizálás utáni nyugalmi állapotban fellépő elasztikus visszarugózás okoz (8g és h ábra).

Következésképp, ép kerekded EC szemcsék nem azonosíthatóak EM 18 és HCT 18 ( $x_1, x_2, x_3 = +1$ ) pelleteken. Ez azt mutatja, hogy a nagyobb folyadékadagolási sebesség strukturális változásokat eredményez az EC szemcsékben és ezen minták jobb deformitása a víz lágyító hatása miatt következik be.

Ha a jobb vízzoldékonyságú EM több vizet köt meg, akkor ez lehet a válasz a pelletekben meglévő nemlineáris kapcsolatra, ami az oldalarány (AR) és a folyadékadagolási sebesség között alakul ki.

A két hatóanyag közti különbség jól látható, ha figyelembe vesszük a faktorok közti interakciókat. EM pelletek esetén a szferonizáció sebessége és a folyadékadagolás sebességének kölcsönhatása szignifikáns, ezzel ellentétben a HCT pelleteknél a folyadékadagolás kölcsönhatása a két szferonizációs paraméterrel egyenlő hatású. Általában, a szferonizációs sebességnek gyakorlatilag nincs hatása a részecskék alakjára alacsony folyadékadagolási sebesség mellett, ami emellett a lágyított EC szemcsék negatív hatását erősíti ennél a paraméternél.

A hatóanyag kristályok különböző morfológiai tulajdonságai és a beágyazódási mechanizmusok szintén szignifikáns hatással vannak a pelletek mechanikai tulajdonságaira (szilárdság).

#### **4.4.4. A pelletek mechanikai tulajdonságai**

A HCT pelletek maximális szakítószilárdsága kisebb volt, az EM pelletekhez viszonyítva, valószínűleg a hatóanyag részecskék EC-MCC mátrixba történő különböző beágyazódási és eloszlási mechanizmusainak köszönhetően. A statisztikai analízis továbbá rámutatott arra, hogy, habár a pellet szilárdságát mindkét hatóanyag esetén leginkább a szferonizációs idő

befolyásolja a 95% CI-ben ( $p < 0,05$ ); ugyanakkor a többi faktor esetében a folyadékadagolási sebesség az EM esetben szignifikáns, míg a szferonizációs sebesség a HCT pelletek szempontjából lényegesebb (5. táblázat). Ez mutatja a különböző szerkezet eltérő viselkedését, ami összefüggésben állhat a mátrixban kialakuló különböző számú és elrendezésű szilárd hidak kialakulásával. A nagyobb szilárdságú EM pelletek valószínűsíthetően a nagyobb mennyiségű oldott részecskének tulajdoníthatók, ami a hatóanyag jobb oldékonyságának következménye; és ez eredményezi a markánsabb szilárd híd képződést a részecskék száradását és újrakristályodását követően.

#### **4.4.5. Kioldódási vizsgálatok eredményei**

A pelletek HPMC kapszulába töltésével elvégeztük a kioldódási vizsgálatukat (25 mg EM, 10 mg HCT). A kioldódási vizsgálatok alapján megállapítható, hogy a hatóanyagok vízdékonysága jelentősen befolyásolja a kioldódást. A HCT tartalmú pelletek kioldódása sokkal hosszabb ideig tart, mint a EM tartalmú pelleteké (9. ábra). A jó vízdékonyságú EM esetben (BCS III,) az EC mátrix nem gátolja a hatóanyag disszolúcióját. Kb. 30 perc elteltével a hatóanyag 80%-a már kioldódott a pelletekből, ez esetben nem beszélhetünk nyújtott/elhúzódó hatásról. Ezt több EC hozzáadásával lehetne elérni. A rossz vízdékonyságú HCT (BCS IV,) esetében a hatóanyag a mátrixból nem tudott gyorsan kioldódni, de ez nem is volt cél.

Az eredményekből látható, hogy az előállítási paraméterek alsó szinten tartásával a kioldódás késleltetési idő után indul meg (lag time). Ebben az esetben a kisebb mechanikai hatás következtében (szferonizáció sebessége kicsi) sokkal lazább szerkezet alakul ki, a pelletek belseje pórusokkal teli, tehát ki tud alakulni egy olyan belső szerkezet, ami az EC film védő hatásán alapul, s ez a kioldódást elhúzódóvá teszi.

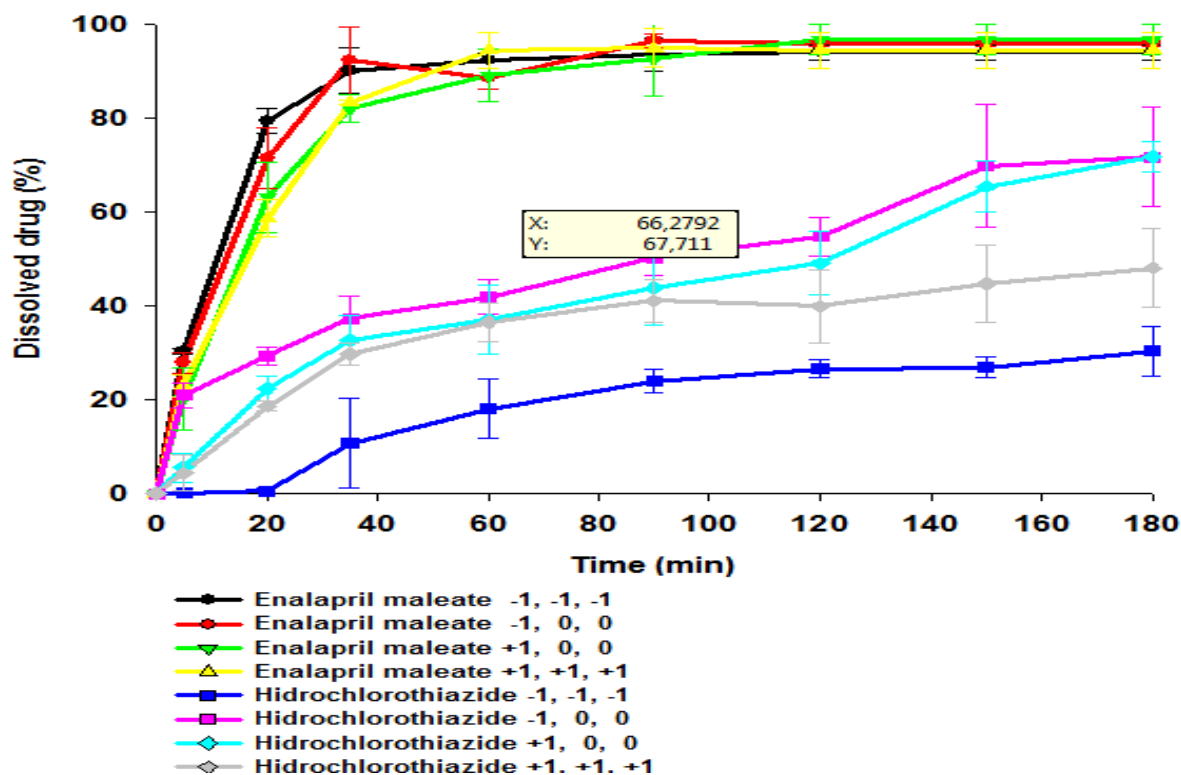
A paraméterek felső szinten tartásával tömöttebb struktúra alakul ki a pelletek belsejében, kevesebb pórusal. A gyorsabb folyadékadagolás miatt az EC nem tud jól szétterülni a masszában az extrudálás alatt, és a nagyobb mechanikai behatás hatás következtében (szferonizáció sebessége nagy) a film szétszakadozik, hiszen itt is érvényesül az elasztikus visszarugózás. A csupasz kristályfelületek hamarabb érintkeznek a kioldó közeggel, így az EC védő hatása nem tud annyira érvényesülni, mint azon pelletek esetében, ahol a szferonizáció sebessége kisebb volt, ezért itt gyorsabb kioldódást tapasztalunk.

A másik két esetben a paraméterek közül a szferonizálási idő befolyásoló hatását láthatjuk. Ha a szferonizálási idő rövidebb, lazább szerkezet alakul ki, és a hatóanyag kioldódása gyorsabban megindul. Ahol a szferonizálási idő hosszabb, ott nehezebben indul meg a



disszolúció, viszont annyira nem befolyásolja a szerkezetet, hogy késleltetési idővel kelljen számolni.

Megállapítható tehát, hogy a szferonizálási idő döntő befolyással van a kioldódás megindulására és mértékére. A másik fontos paraméter pedig a sebesség. Megállapítható, hogy a szferonizálási paraméterek általában nagyobb befolyással vannak a kioldódásra, mint a nedves massa kialakulásában szerepet játszó paraméter, a folyadék adagolás sebessége az extrúzió során.



9. ábra: Pelleték kioldódási eredményeik

Az eredmények felhívják a figyelmet arra, hogy a rossz vízdékonyságú hatóanyag esetén (HCT) *különös jelentősége van a tervezésnek*, a preformulációs vizsgálatok során.

## 5. ÖSSZEGZÉS, ÚJDONSÁG, GYAKORLATI ALKALMAZHATÓSÁG

Mint leírtam, a széles körben alkalmazott segédanyag, az etilcellulóz polimer film- és mátrixformáló szerepét vizsgáltuk, és új, innovatív gyógyszerformát állítottunk elő kombinált hatóanyag tartalommal.

A fontos újdonságok és a munkánk gyakorlati alkalmazhatóságainak összegzése a következő:

- Filmképző hatásuk különböző tulajdonságait vizsgáltuk, kiválasztottuk az optimális filmképzőt és meghatároztuk a felhasznált lágyító optimális koncentrációját.
- Megállapítottuk, hogy a EC45 polimerből készült filmek jobb minőséggel rendelkeznek és a filmek közel 200°C-ig termikusan stabilak.
- Az FT-IR-es eredmények alátámasztják a termoanalitikai vizsgálatok eredményeit, s igazolják a lágyító beépülését a filmszerkezetbe.
- A PALS eredmények szerint, 1% lágyító épül be a polimer szálak közé, és ezen filmek nagyobb mechanikai szilárdsággal rendelkeznek. A lágyítószer koncentrációjának növekedésével megváltozik a filmek szerkezete, a molekulák átrendeződnek, ami a szabadterfogatok méretének növekedésével és a szilárdáguk csökkenésével jár.
- Az eredmények alapján tehát MR bevonatok kialakítása céljából az EC45 polimert javasoljuk 1% trietil-citrát lágyító alkalmazása mellett.
- Az EC mind enalapril-maleát, mind hidroklorotiazid esetében megfelelő mátrixképzőnek bizonyult. Mindkét hatóanyagból optimális fizikai-kémiai tulajdonságokkal rendelkező pelletet sikerült előállítani extrúziós és szferonizációs technológia alkalmazásával.
- A kísérleteink eredményei azt mutatják, hogy a paraméterek optimális beállításait a hatóanyagok tulajdonságai határozzák meg, így a kísérleti terv megfelelő kialakítása elengedhetetlenül fontos ezek meghatározásához, különösen rossz vízdékonyságú hatóanyagok feldolgozása során.
- Kapszula gyógyszerformát formuláltunk a két hatóanyagot tartalmazó pellet kapszulába töltésével. Magyarországon csak tabletta van forgalomban e két hatóanyag kombinációjának alkalmazása mellett. Ezen gyógyszerforma kialakítása alternatív lehetőség lehet nyelési nehézséggel rendelkező betegek számára.
- Jelen munka eredményei és megállapításai hasznosak lehetnek gyárban dolgozó gyógyszertechnológusok számára.

## A DISSZERTÁCIÓ TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK

- I. G. Regdon Jr., **D. Hegyesi**, K. Pintye-Hódi:  
Thermal study of ethyl cellulose coating films used for modified release (MR) dosage forms,  
*J, Therm, Anal, Calorim*, 108, 347-352 (2012)  
**IF (2012): 1,982**
  
- II. **D. Hegyesi**, T. Sovány, O. Berkesi, K. Pintye-Hódi, G. Regdon Jr.:  
Study of effect of plasticizer on the structure and surface characteristics of ethylcellulose free films with FT-IR spectroscopy  
*Microchemical Journal* 110, 36-39 (2013)  
**IF (2013): 3,583**
  
- III. **D. Hegyesi**, K. Süvegh, A. Kelemen, K. Pintye-Hódi, G. Regdon Jr.:  
Characterization of ethylcellulose free films by positron annihilation spectroscopy and mechanical testing,  
*Microchemical Journal* 115, 47-50 (2014)  
**IF (2014): 2,746**
  
- IV. **D. Hegyesi**, M. Thommes, P. Kleinebudde, T. Sovány, P. Kása Jr., A. Kelemen, K. Pintye-Hódi, G. Regdon Jr.:  
Preparation and physico-chemical characterization of matrix pellets containing APIs with different solubility via extrusion process,  
(Kézirat közlésre elküldve)

## A DISSZERTÁCIÓ TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ ELŐADÁSOK

- I. **D. Hegyesi**, T. Sovány, O. Berkesi, K. Pintye-Hódi, G. Regdon Jr.:  
Study of the effect of the plasticizer on the structure and surface characteristics of ethylcellulose free films with FT-IR spectroscopy,  
*8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*,  
*Istanbul, Turkey, 2012,03,19-2012,03,22*,
- II. **D. Hegyesi**, K. Pintye-Hódi, G. Regdon Jr.:  
Investigation of the thermal behaviour of ethyl cellulose coating films for the purpose of modified release (MR)  
*8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*,  
*Istanbul, Turkey, 2012,03,19-2012,03,22*,
- III. **D. Hegyesi**, K. Süvegh, K. Pintye-Hódi, G. Regdon Jr.:  
The study of the incorporation of the plasticizer and the mechanical properties of ethyl-cellulose free films  
*International Conference on Bio-Based Polymers and Composites 2012*,  
*Siófok, Hungary, 2012,05,27-2012,05,31*,
- IV. **Hegyesi D.**, ifj Kása P., Hódi K., ifj Regdon G.:  
Mátrix típusú pelletek formulálása faktoriális kísérlettervezés alkalmazásával,  
*XVIII, Országos Gyógyszertechnológiai Konferencia és IX, Gyógyszer az Ezredfordulón Konferencia, Előadaskivonatok (EA-13) 22 (2012)*  
*Siófok, Hungary, 2012,09,27-2012,09,29*,
- V. **D. Hegyesi**, M. Thommes, P. Kleinebudde, T. Sovány, P. Kása Jr., A. Kelemen, K. Pintye-Hódi, G. Regdon Jr.:  
Preparation and characterization of matrix pellets via extrusion process  
*5th BBBB International Conference 2013*,  
*Athen, Greece, 2013, 09,26-2013, 09, 28*,

**VI. Hegyesi Diána:**

Mátrixpelleték formulálása kétszigás extruderrel (szóbeli előadás)

*XI, Clauder Ottó Emlékverseny*

*Budapest, 2013,10,17-18,*

**VII. D. Hegyesi, T. Sovány, A. Kelemen, M. Thommes, P. Kleinebudde, K. Pintye-Hódi, G. Regdon Jr.:**

Effects of extrusion-spheronization parameters on the structural properties of matrix pellets

*9th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology,*

*Lisbon, Portugal, 2014,03,31-2014,04,03,*

**VIII. D. Hegyesi, T. Sovány, A. Kelemen, M. Thommes, P. Kleinebudde, K. Pintye-Hódi, G. Regdon Jr.:**

Az extrudálási-szferonizálási paraméterek hatása mátrixpelleték szerkezeti tulajdonságaira

*XV, Congressus Pharmaceuticus Hungaricus*

*Budapest, Hungary, 2014, 04, 10- 2014, 04, 12,*

## **EGYÉB ELŐADÁSOK**

**IX. G. Regdon Jr., D. Hegyesi, B. Sipos, I. Oláh, K. Kristó, T. Sovány, S. Barimani, K. Knop, P. Kleinebudde:**

Investigation of coating processes and of separated polymer films from model solid dosage forms

*6th BBBB - Conference on Pharmaceutical Sciences: Strategies to Improve the Quality and Performance of Modern Drug Delivery Systems,*

*Helsinki, Finland, 2015,09,10-2015,09,12, Paper 40,*